

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 58-049314

(43)Date of publication of application : 23.03.1983

(51)Int.Cl.

A61K 31/575
// A61K 35/78
C07J 9/00

(21)Application number : 56-147485

(71)Applicant : YAMANOUCHI PHARMACEUT CO
LTD

(22)Date of filing : 18.09.1981

(72)Inventor : KAWASHIMA YUJI
HIAI SUSUMU
OURA HIKOKICHI
KUMAGAI AKIRA
KAKO AMAHITO

(54) REMEDY FOR HYPOADRENOCORTICALISM

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled remedy effective to rheumatoid arthritis, gout, allergic rhinitis, etc., by using ginseng-C20-R (or S)-prosapogenin or ginseng-C20-R (or S)-sapogenin as an active component.

CONSTITUTION: Ginseng-C20-R- or C20-S-prosapogenin or ginseng-C20-R- or C20-S-sapogenin is used as an active component of the titled remedy. It is administered orally or parenterally in the form of powder, granules, tablet, capsule, injection, etc., by mixing with medical carrier, vehicle or diluent. Dose: e.g. 30W1,000mg, preferably 50W300mg daily for adult in 1W3 doses orally or by injection. The above active components can be prepared by breaking the C20 glycoside bond of ginsenoside Rb1, Rb2, Rb3, Rc or Rd which are the kinds of saponins contained in ginseng, by acid hydrolysis.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

BEST AVAILABLE COPY

⑬ 日本国特許庁 (JP)

⑭ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—49314

⑮ Int. Cl.³
A 61 K 31/575
// A 61 K 35/78
C 07 J 9/00

識別記号
A E H

庁内整理番号
6675—4C
7138—4C
6580—4C

⑯ 公開 昭和58年(1983)3月23日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 3 頁)

⑭ 抗副腎皮質機能低下症剤

⑰ 特 願 昭56—147485
⑱ 出 願 昭56(1981)9月18日
⑲ 発 明 者 川島祐次
清瀬市野塩 5—275
⑳ 発 明 者 日合奨
富山市野々上48—6
㉑ 発 明 者 大浦彦吉

富山市布瀬町 3—10
㉒ 発 明 者 熊谷朗
千葉市真砂 3—16—3—1002
㉓ 発 明 者 加来天民
東京都練馬区上石神井 1—46
㉔ 出 願 人 山之内製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町 2 丁目
5 番地 1
㉕ 代 理 人 佐々木晃一

明 細 書

1. 発明の名称

抗副腎皮質機能低下症剤

2. 特許請求の範囲

ニンジン—C20—R—またはC20—S—プロサボゲニンあるいはニンジン—C20—R—または20—S—サボゲニンを有効成分とする抗副腎皮質機能低下症剤

3. 発明の詳細な説明

本発明はニンジン—C20—R—またはC20—S—プロサボゲニンあるいはニンジン—C20—R—またはC20—S—サボゲニンを有効成分とする抗副腎皮質機能低下症剤に関する。

本発明の有効成分であるニンジン—プロサボゲニンあるいはニンジン—サボゲニンは薬用人参に含まれる各種サボニンのうちジンセノサイド Rb₁, Rb₂, Rb₃, Rc, Rd を酸加水分解して C20 位のグリコシド結合を開裂することにより得られるものである。

この酸加水分解ではエビメリ化が生じ、2 種の立体異性体 C20—R— および C20—S—体が生ずる。C

20—R—プロサボゲニンおよび C20—S—プロサボゲニンは、本発明者等によって単離され、化学構造が確認されたもので、勿論天然には存在しないものである。

(Arzneim Forsch, 30 936 (1980))

従来、薬用人参には多岐にわたる薬理作用が知られている。また、最近 薬用人参の各種成分が分離され漸次 薬効との関係が解明されつつある。本発明者等は、先きに、各種のニンジンサボニン成分を純粋に単離することに成功したが、その中ジンセノシド (Ginsenoside) Rb₁, Rb₂, Rc, Rd, Re について副腎皮質ホルモン分泌促進作用を有することを見出した (薬用人参セミナー 1979 (広島), Endocrinol Japan 26, (1979)) しかし、分離されたニンジンサボニンの全てにかかる薬理作用が認められる訳ではなく、化学構造と薬理作用との関係もほとんど解明されていない。

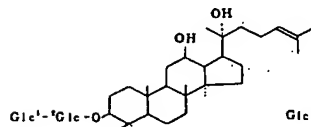
本発明者等は、今回ニンジンサボニンの糖鎖を全て、または部分的に解裂し、一部の糖鎖を保持しているか、または、全部の糖鎖が開裂されたアグリコン部分である C20—R—または C20—S—プロサボゲニンおよび C20—R—または C20—S—サボゲニンに副腎皮

特開昭58-49314(2)

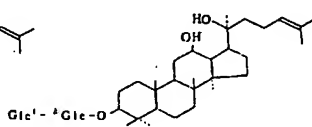
質機能低下を改善する作用を認めたものである。

ニンジンサボニンの糖鎖が部分的にまたは全体的に開裂されたアグリコンがかかる薬理作用を有することを見出したのは始めてであり、殊に天然に存しないC20-R型異性体の薬理作用は全く予想外のことである。

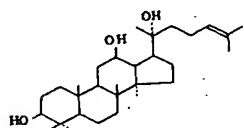
ニンジン-C20-R-プロサボゲニン
(C20-R-プロパナキサジオール)



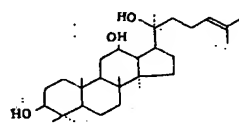
ニンジン-C20-S-プロサボゲニン
(C20-S-プロパナキサジオール)



ニンジン-C20-R-サボゲニン
(C20-R-プロトナキサジオール)



ニンジン-C20-S-サボゲニン
(C20-S-プロトナキサジオール)



(resting level) で $3-4 \mu\text{g/dl}$ であり、生理食塩水を腹腔内投与すると5分後に一時的に $8 \mu\text{g/dl}$ に上昇するが、その後10~15分後には resting level まで低下する。試料の腹腔内投与により、血漿コルチコステロンは直線的に増大し30分でほぼ最大値となり、試料の投与と依存関係にある。試料の投与量と30分後の血漿コルチコステロン濃度を表す。

試料	投与量	血漿コルチコステロン濃度 ($\mu\text{g}/10\text{ml}$)	
		$20 \mu\text{mol/kg}$	$40 \mu\text{mol/kg}$
ニンジン-C20-S-プロサボゲニン		1.4	3.0
ニンジン-C20-R-プロサボゲニン		1.2	3.8
ニンジン-C20-S-サボゲニン		5	21
ニンジン-C20-R-サボゲニン		1.1	2.8

実験 2. 急性毒性試験

ニンジン-C20-R (又はC20-S) - プロサボゲニンおよびニンジン-C20-R (又はC20-S) - サボゲニンを生理食塩水に懸濁し、ICR系マウス(7週令、雄)3匹に 500mg/kg 腹腔内投与し、7日間観察したが、死亡例はなかった。

本発明で使用するプロサボゲニンあるいはサボゲニンの上記薬理作用を調べる方法としては、ラットの血漿中のコルチコステロン含量を測定する方法が採用される。以下測定結果を試験方法とともに示す。なお、ヒトの副腎皮質ホルモンで分泌量が多いのはコルチゾンであるが、ラットでは、この成分をほとんど分泌しないので、ラットの副腎皮質ホルモン分泌量の測定指標としては、分泌量の多いコルチコステロンを測定したものである。

実験 1. ラットの血漿コルチコステロン濃度増加試験
Wistar系雄ラット、体重 $130-150\text{g}$ を用い、水および飼料は自由に与え、室温約 24°C で午前6時から午後6時まで明、それ以後は暗とする人工照明サイクルとし、6日以上飼育した。

試料は少量のDMSOに溶解し、バイロジェンフリー生理食塩水で分散して調整し、腹腔内投与した。血漿コルチコステロン量はMurphyの方法(結合蛋白拮抗法) Murphy, B. E. P. J. Clin. Endocrinol. 27, 973 (1967) で測定した。

ラットの血漿コルチコステロン濃度は朝の基礎値

以上の実験から明らかなように、C20-R, S-プロサボゲニンあるいはC20-R, S-サボゲニンの投与により、副腎皮質ホルモンであるコルチコステロンの血漿濃度が顕著に増大する。これは、これらの成分が、脳下垂体からのACTH(副腎皮質刺激ホルモン)の分泌を促進し、副腎皮質ホルモンの分泌をひきおこしているものと考えられる。したがって、本剤の投与は、副腎皮質ホルモン療法を必要とする諸疾患の改善に有効である。

副腎皮質ステロイド療法を行なう主な疾患は、リウマチ様関節炎、痛風、SLE、リウマチ熱、アレルギー性鼻炎、気管支喘息、サルコイドーシス、蕁麻疹、慢性活動性肝炎および潰瘍性大腸炎などがある。

長期にわたる副腎皮質ステロイドホルモン剤の投与においては、それ自体による種々の副作用の発現のほか、医原性副腎皮質不全症をおこして治療を困難にするので、本剤の投与が有用である。

本発明で用いられるサボゲニンあるいはプロサボゲニンは、それ自体あるいは、適宜製剤用の担体、賦形

剤、希釈剤と混合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、注射剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。

投与量は、たとえば成人の場合は、1日30～1000mg好ましくは50～300mgを1～3回に分けて内服、注射するが、年齢、体重、症状などにより、投与量が増減されることはいうまでもない。

特許出願人 山之内製薬株式会社
代理人 佐々木 晃 一

特願58-49314(3)

手 続 補 正 書

昭和56年10月28日



特許庁長官 島 田 春 樹 殿

1. 事件の表示 昭和56年特許願第147485号

2. 発明の名称

抗副腎皮質機能低下症剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区日本橋本町2丁目5番地1

名称 (667) 山之内製薬株式会社

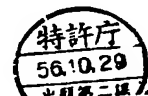
代表者 森 岡 茂 夫

4. 代理人

住所 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号

山之内製薬株式会社 特許部内

氏名 (0067) 佐々木 晃 一



5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第1頁下から第4行の「20位」の次に「あるいはC20位とC3位」を加入する。
- (2) 同 第2頁第4行目の末尾に続けて、つぎの文章を加入する。「また、C20R-サボゲニン および C20S-サボゲニンは本発明者らによる単離方法によっても得られる。(The Chemical Society of Japan 41th congress, Tokyo)」
- (3) 同 第4頁第11行の「Wister」を「Wistar」に訂正する。
- (4) 同 第5頁初行の「μ/dl」を「μg/dl」に訂正する。